

Hematologia i onkologia są dziedzinami medycyny, które wiele łączy. W niektórych krajach utworzono nawet ich wspólną specjalizację. Także u nas powstała specjalizacja łącząca hematologię i onkologię dziecięcą. Ważne jest tu jednak, aby lekarze obu specjalności wypracowali w sobie „czujność” onkologiczną oraz by postawili sobie przynajmniej niektóre z poniższych pytań.

Hematologia i onkologia: punkt stykowy, który pomoże ujawnić kilka prostych pytań



KTÓRY LEKARZ JAKO PIERWSZY MOŻE ZAUWAŻYĆ CECHY CHOROBY NOWOTWOROWEJ U PACJENTA?

Lekarz rodzinny, do którego zgłosił się pacjent, ale także lekarz medycyny pracy dokonujący okresowej oceny stanu zdrowia pracownika. Gdy badany skarży się na brak łaknienia, postępujące osłabienie, poty nocne i/lub utratę masy ciała, powinno się go poddać dalszej diagnostyce w kierunku choroby nowotworowej. Dokładną ocenę należy przeprowadzić także u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, ponieważ może ona nawet o kilka lat wyprzedzać ujawnienie się choroby nowotworowej.

CZY BADANIE FIZYKALNE NADAL MA ZNACZENIE?

Tak. Zawsze należy zbadać całego pacjenta. Nie wolno pomijać na przykład piersi czy gru-

czolu krokowego i odbytu. Oczywiście nie należy z góry zakładać, że powiększenie węzłów chłonnych zawsze łączy się z chorobą z kręgu chłoniaka, bowiem pakiet niebolesnych węzłów chłonnych pachowych może być wynikiem prze-

rzutu nowotworu, na przykład piersi. Badanie fizykalne pozwala ponadto utworzyć ważną psychologicznie więź między pacjentem a lekarzem.

CZY PARAMETRY MORFOLOGICZNE KRWI PACJENTA MOGĄ DOSTARCZYĆ DANYCH O CHOROBI NOWOTWOROWEJ? KIEDY I JAKA NIEDOKRWISTOŚĆ WYSTĘPUJE U CHORYCH NA NOWOTWORY?

Jest to niedokrwistość przejawiająca się zmniejszeniem stężenia Hb (u kobiet < 12 g/dl, u mężczyzn < 14 g/dl) i liczby krwinek czerwonych. Występuje ona u 10–40% chorych na nowotwory na różnych etapach rozwoju choroby. Jest ważną przyczyną odczuwalnego zmęczenia, zmniejszenia wydolności pracy istotnych narządów i wynikłego stąd pogorszenia jakości życia. Ocena objętości krwinek czerwonych dostarcza dalszych informacji o typie niedokrwistości. U chorych na nowotwory oraz w niedokrwistości pokrwotocznej objętość krwinki czerwonej jest najczęściej prawidłowa (normocytoza). Mniejsze erytrocyty (mikrocytoza) obserwuje się najczęściej w przypadku niedoboru żelaza, większe (makrocytoza) przy hemolizie lub w zespołach mielodysplastycznych. Zwiększenie liczby krwinek czerwonych (erytrocytoza)

Ciąg dalszy na następnej stronie

Prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak

pracuje w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu. Posiada specjalizację w zakresie chorób wewnętrznych, hematologii i onkologii klinicznej. Jej naukowe zainteresowania dotyczą głównie pierwotnych i wtórnych zaburzeń hemostazy, megakariocytozy, oporności wielolekowej na leczenie cytostatyczne na chemioterapię oraz leczenia wspomagającego w hematooonkologii. Odbyła staże naukowe w Klinice Hematologii Uniwersytetu Walijskiego w Cardiff w Wielkiej Brytanii (kilkomiesięczne w latach 1980, 1983, 1985 oraz roczny w okresie 1988–1989), kierowanej przez prof. Allana Jacobsa. Współpracowała także z prof. Johnem Martinem z King's College w Londynie w ramach *British Council Academic Link* (1991–1995). Jest wiceprezesem Towarzystwa Internistów Polskich (od 2008 r.), członkiem Komisji Hematologii Doświadczalnej PAN (od 1984 r.), *Danubian League against Thrombosis and Hemorrhagic Disorders*, *CMPD Central European Working Group* (od 2008 r.), Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów i grup tematycznych PTHiT do spraw hemostazy i leczenia chłoniaków, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Polskiej Unii Onkologii. Była prodziekanem Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego (w latach 1999–2003), jest członkiem Senatu Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz Rady Naukowej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Pełni funkcję redaktora naczelnego dwumiesięcznika *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, jest członkiem rad redakcyjnych czasopism: *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, *Hematologia i Onkologia Polska*.

Ciąg dalszy ze strony 15

występuje w raku wątrobowokomórkowym lub guzie mózdzku *hemangioblastoma* (15–20%), rzadziej w raku nerki (1–5%) oraz w dużych mięśniakach macicy i rakach jajnika.

JAKIE ZMIANY WYKAZUJĄ BIAŁE KRWINKI W CHOROBAH NOWOTWOROWYCH?

Liczba leukocytów przy rozpoznaniu nowotworu zazwyczaj jest prawidłowa. Leukopenia i neutropenia o różnym nasileniu pojawiają się po chemioterapii i radioterapii. Neutropenia (< 1,6 G/l), a szczególnie agranulocytoza (liczba neutrofilów < 0,5 G/l), predysponują do różnych zakażeń, które zwłaszcza przy agranulocytozie szybko postępują i mogą zagrażać życiu. Zwiększenie liczby leukocytów obserwuje się rzadko, pojawia się wówczas granulocytoza (np. po leczeniu glikokortykosteroidami), a czasem odmłodzenie do mielocyta czy promielocyta, na przykład w przebiegu raka trzustki lub żołądka.

DLACZEGO LICZBA PŁYTEK U CHORYCH NA NOWOTWORY BYWA ZMNIEJSZONA?

Małopłytkowość (liczba płytek < 100 G/l) może ujawnić się już przy rozpoznaniu nowotworu. Jest ona spowodowana głównie upośledzeniem produkcji płytek krwi jako objaw aplazji lub hipoplazji szpiku wywołanej przerzutami nowotworowymi — najczęściej w przebiegu raka piersi, gruczołu krokowego i płuca, często czerniaka złośliwego, nerwiaka zarodkowego, raka nadnerczy oraz raka tarczycy. Tworzenie płytek krwi jest też zmniejszone, gdy nastąpi zwłóknienie lub pojawią się ogniska martwicy w szpiku. Znacznie rzadziej obserwuje się zwiększone niszczenie płytek krwi w następujących stanach: zespołu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (raki przewodu pokarmowego, rak płuca, rak jajnika, czerniak, rak prostaty, rak piersi), zespołu małopłytkowości autoimmunologicznej (głównie nowotwory limfoproliferacyjne i sporadyczne guzy lite); niebezpieczna dla życia jest także małopłytkowa plamica zakrzepowa (występująca po zastosowaniu leków, takich jak mitomycyna C, rzadziej po innych, takich jak cisplatyna czy bleomycyna), a także małopłytkowość poheparynowa. Do małopłytkowości może też prowadzić nieprawidłowa dystrybucja płytek krwi (na przykład sekwestracja płytek krwi w powiększonej śledzionie w wyniku zakrzepicy żyły śledzionowej, wrotnej lub trzewnej).

CZY U CHOREGO NA RAKA MOŻE WYSTĄPIĆ NADPŁYTKOWOŚĆ I JAKIE MA ONA ZNACZENIE?

Tak. Nadpłytkowość występuje głównie u chorych na nowotwory płuca i trzustki. Dotychczas nie przeprowadzono dużych badań epidemiologicznych oceniających częstość występowania nadpłytkowości w raku płuca. Ciekawych danych dostarczyła praca Møller-Pedersona i wsp. [1], opublikowana w 1996 r., która oceniała znaczenie nadpłytkowości u chorych na

raka płuca. Obserwacją objęto 1115 chorych na pierwotnego raka płuca i porównano z pacjentami, u których występowały nienowotworowe zmiany w płucach. Nadpłytkowość istotnie częściej towarzyszyła chorym na raka płuca (32% vs. 6%; $p < 0,001$). Jej występowanie korelowało ze stopniem zaawansowania choroby i stwierdzano ją najczęściej w IV stadium choroby (37%). Obecność nadpłytkowości skracała przeżycie, ale nie stwierdzono zwiększenia liczby powikłań zakrzepowych. Interesujące jest spostrzeżenie autorów odnotowane u 269 osób poddanych operacyjnemu usunięciu guza płuca: okazuje się, że nadpłytkowość występowała przed zabiegiem znacznie częściej niż w okresie 1–3 miesięcy po zabiegu (23% vs. 8,9%, $p < 0,0001$). Czas przeżycia po resekcji płuca był krótszy u chorych, u których przed zabiegiem występowała nadpłytkowość. Potwierdza to, że nadpłytkowość w raku płuca należy traktować jako niezależny czynnik prognostyczny.

CZY PO SKUTECZNYM LECZENIU ONKOLOGICZNYM MOŻE POJAWIĆ SIĘ NOWOTWÓR HEMATOLOGICZNY?

Terapia onkologiczna coraz częściej prowadzi do remisji choroby i u części chorych do wyleczenia. Konieczne jest jednak obserwowanie także chorych z dobrym rokowaniem, ponieważ cytostatyki użyte do chemioterapii mogą powodować zmiany genetyczne, prowadzące do powstania zespołu mielodysplastycznego, który często transformuje w ostrą białaczkę nielimfoblastyczną (szpikową — AML).

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Australii potwierdziły, że u kobiet chorych na raka piersi ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej jest 2,56 raza większe w porównaniu z ogólną populacją ($p < 0,001$). Ryzyko zachorowania na AML było także większe po przebyciu nowotworu hematologicznego (4,73; $p < 0,001$) oraz innych nowotworów (1,7; $p < 0,001$) [2].

Interesujące są także obserwacje obejmujące 15 kobiet chorych na raka piersi, u których po chemioterapii antyadjuwantowej (antracykliny, cyklofosfamid i taksany) wystąpiły poważne zaburzenia czynności szpiku kostego: u 14 w postaci AML, a u 1 — zespołu mielodysplastycznego [3]. U 10 spośród 14 badanych ostro białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny pojawiły się w czasie krótszym niż dwa lata od rozpoczęcia leczenia onkologicznego. U 12 spośród 15 chorych dokonano przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, u 11 allogenicznego i u 1 autologicznego. Średni czas obserwacji u 11 spośród 12 chorych wyniósł 20,4 miesiąca (średnio 4,4 do 53,3 miesiąca). Powyższe wyniki potwierdzają, że celowe jest wczesne rozważenie przeszczepienia komórek krwiotwórczych u chorych na ostrą białaczkę szpikową lub zespół mielodysplastyczny po chemioterapii raka piersi.

Po chemioterapii nowotworów może wystąpić także zależna od leczenia ostro białaczka promielocytowa (tAPL) [4]. W trzech krajach europejskich 20-letniej obserwacji poddano 100 chorych na różne nowotwory: raka pier-

si (60 chorych), różne guzy lite (25 chorych) oraz chłoniaki złośliwe (15 osób). W leczeniu stosowano wyłącznie chemioterapię u 30 pacjentów, radioterapię u 27 badanych, a oba rodzaje leczenia u 49 chorych. Chemioterapia zawierała co najmniej jeden lek alkilujący u 68 chorych lub co najmniej jeden inhibitor topozomerazy II u 61 chorych. Były to antracykliny (30 chorych), mitoksantron (28 chorych) lub epipodofilotoksyna (19 chorych). Średni okres od stwierdzenia pierwszego nowotworu do rozpoznania tAPL wyniósł 25 miesięcy (4–276 miesięcy). Leczenie tAPL było takie jak w APL *de novo* i obejmowało antracykliny, cytarabinę lub kwas all-trans-retinowy. Przeżycie 8-letnie uzyskano u 59% chorych.

CZY W OSTATNIM CZASIE POJAWIŁY SIĘ JAKIEŚ ZASKAKUJĄCE INFORMACJE O LEKU PRZECIWNOWOTWOROWYM?

Tak, ujawniono, że u 4 chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy w pierwszej linii otrzymywali leczenie według programu z zastosowaniem pochodnych platyny, a w drugiej linii erlotynib (inhibitor receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu), w monoterapii w 2 przypadkach wystąpiły zespoły mielodysplastyczne i w 2 — białaczki (ostro białaczka szpikowa i przewlekła białaczka szpikowa) [5].

Od kilku lat z badań doświadczalnych wiadomo, że erlotynib skutecznie hamuje zmutowane białko sygnałowe JAK2V617F w nowotworach mieloproliferacyjnych w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej [6]. Trwają badania kliniczne z zastosowaniem tego leku w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej JAK2 V617 (+). Być może to erlotynib będzie pierwszym skutecznym celowanym lekiem w tych nowotworach mieloproliferacyjnych?

Podsumowując, onkolodzy i hematolodzy powinni nie tylko oddzielnie, ale i wspólnie działać w zakresie wielu zagadnień dotyczących diagnostyki chorób nowotworowych, leczenia i zwalczania jego niepożądanych skutków. ■

Piśmiennictwo

1. Møller-Pederson M., Milman N. Prognostic significance in patients with primary lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1826–1830.
2. Beadle G., Baade P., Fritschi L. i wsp. Acute myeloid leukemia after breast cancer: a population-based comparison with hematological malignancies and other cancers. *Ann. Onc.* 2009; 20: 103–109.
3. Pullarkot V., Slovak M.L., Dagens A. i wsp. Acute leukemia and myelodysplasia after adjuvant chemotherapy for breast cancer durable remissions after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Onc.* 2009; 20: 2000–2006.
4. Beaumont M., Sanz M., Carli P.M. i wsp. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Onc.* 2003; 21: 2123–2137.
5. Stathopoulos G.P., Trafalis D.I.N., Anthanasiou A. i wsp. Serious hematologic complications following erlotinib treatment. *Anticancer Res.* 2010; 30: 973–976.
6. Li Z., Xu M., Xing S. i wsp. Erlotinib effectively inhibits JAK2V617F activity and polycythemia vera cell growth. *J. Biol. Chem.* 2007; 286: 3428–3432.

